

**SÉRGIO PAIVA DA CRUZ**

**COMPOSIÇÃO DOS CIGARROS DE TABACO E DE *CANNABIS* E SUAS  
POSSÍVEIS AÇÕES NA GÊNESE DO CÂNCER DE PÂNCREAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Clóvis Andrade Neves

**VIÇOSA – MINAS GERAIS  
2022**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade Federal de Viçosa - Campus Viçosa

T

C957c  
2022  
Cruz, Sérgio Paiva da, 1995-  
Composição dos cigarros de tabaco e de *Cannabis* e suas possíveis ações na gênese do câncer de pâncreas / Sérgio Paiva da Cruz. - Viçosa, MG, 2022.  
1 dissertação eletrônica (34 f.): il. (algumas color.).

Orientador: Clóvis Andrade Neves.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Biologia Geral, 2022.  
Referências bibliográficas: f. 26-34.  
DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.355>  
Modo de acesso: World Wide Web.

1. Pâncreas - Câncer. 2. Tabagismo. 3. Fumo - Efeito fisiológico. 4. Cigarros - Análise. 5. Maconha. 6. Nicotina. 7. Nitrosaminas. 8. Canabinoides. 9. Carcinoma. I. Neves, Clóvis Andrade, 1962-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Biologia Geral. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural. III. Título.

CDD 22. ed. 616.99437

Bibliotecário(a) responsável: Bruna Silva CRB6/2552

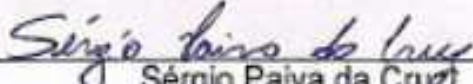
SÉRGIO PAIVA DA CRUZ

**COMPOSIÇÃO DOS CIGARROS DE TABACO E DE CANNABIS E SUAS  
POSSÍVEIS AÇÕES NA GÊNESE DO CÂNCER DE PÂNCREAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 03 de junho de 2022.

Assentimento:

  
Sérgio Paiva da Cruz  
Autor

  
Clóvis Andrade Neves  
Orientador

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus e a minha família, Pais José e Aparecida e meus dois irmãos Luiz e Paulo, que durante todo esse período sempre incentivaram e me deram muita força, compreensão e apoio.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural pela oportunidade de realização do curso.

Ao Prof. Dr. Clóvis Andrade Neves, por ter me aceito como aluno, orientado, e por todos os ensinamentos e paciência durante esse período.

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, pelos ensinamentos adquiridos durante o curso.

À Beth por toda atenção e disposição.

Aos meus amigos de longa data e aos que conheci aqui em Viçosa, que estão comigo dando força em momentos difíceis, agradeço em especial ao Robson, ao Iury e a Grazi que mesmo de longe sempre se manterão presentes.

As meninas do laboratório Diane, Francielle, Tati e em especial a Amanda que deixou participar de seu experimento e me proporcionou uma experiência incrível de muito aprendizado.

Aos meus amigos do Laboratório de Reprodução Animal e Toxicologia (LARAT), em especial ao Luiz que desde o começo sempre esteve disposto a ajudar e passar um pouco de toda sua experiência.

A minha professora da graduação Ademária que me incentivou durante a graduação e na pós-graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

CRUZ, Sérgio Paiva da, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, junho de 2022. **Composição dos cigarros de tabaco e de *Cannabis* e suas possíveis ações na gênese do câncer de pâncreas.** Orientador: Clóvis Andrade Neves.

O câncer de pâncreas tem alto nível de mortalidade, sendo a sétima causa de morte por câncer em todo o mundo. Esta doença possui péssimo prognóstico, com sobrevida em cinco anos próxima de 9%, devido aos sintomas se manifestarem frequentemente em estágios avançados quando não há chances de cura. Os principais fatores de riscos são a idade avançada, tabagismo, histórico familiar ou predisposição hereditária, obesidade, fatores dietéticos, diabetes mellitus tipo 2 de longa data e condições inflamatórias do pâncreas, como pancreatite crônica. O tabagismo é, provavelmente, o principal fator de risco ambiental para a gênese do câncer de pâncreas. Outra droga psicoativa com processo de uso semelhante ao tabaco convencional é a *Cannabis*, mais conhecida no Brasil como maconha. Tendo em vista, que a composição do cigarro convencional é semelhante à do cigarro de *Cannabis*, pode-se supor que a presença de inúmeros componentes comuns entre esses cigarros poderia acarretar problemas de saúde similares. Por isso, o objetivo dessa revisão comparar os dados presentes na literatura quanto aos componentes do cigarro de tabaco e de *Cannabis* e suas possíveis ações no desenvolvimento do câncer de pâncreas. Dentre as substâncias presentes na fumaça do cigarro de tabaco com potencial cancerígeno comprovado para humanos destacam-se os derivados da nicotina, principalmente o NNK (Nitrosamina Cetônica derivada da Nicotina), os PAHs (Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos), o cloreto de vinil, além de metais tóxicos. Pode-se, ainda, inferir que a ausência dos derivados da nicotina nos cigarros de *Cannabis* levariam a um risco diminuído para o câncer de pâncreas. Entretanto, a presença de outros componentes e a maior retenção de partículas tóxicas pelo sistema respiratório de seus usuários e a falta de controle na produção da *Cannabis* podem diminuir essa vantagem. Podemos concluir que o tabagismo é o principal fator evitável de risco para a gênese do câncer de pâncreas e a possível causa do aumento do câncer de pâncreas verificado nos últimos 30 anos. A descoberta dos mecanismos de ação, no nível celular, de componentes específicos de ambas as drogas será crucial para que se possa garantir qual delas seria mais efetiva na indução desta

patologia. Enquanto isto, os efeitos deletérios do ponto de vista social nos locais onde se optou pela liberação do uso recreativo da *Cannabis*, devem ser levados em consideração para o desenvolvimento de estratégias mais seguras para as decisões da sociedade em relação ao tema.

**Palavras-chave:** Nicotina. Nitrosaminas. Maconha. Canabinoides. Carcinoma.

## ABSTRACT

CRUZ, Sérgio Paiva da, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, June, 2022. **Composition of tobacco and *Cannabis* cigarettes and their possible actions in the genesis of pancreatic cancer**. Advisor: Clóvis Andrade Neves.

Pancreatic cancer has a high level of mortality, being the seventh leading cause of cancer death worldwide. It has a poor prognosis, with a five-year survival rate close to 9%, as its symptoms often manifest in advanced stages when there is no chance of cure. The main risk factors are age, smoking, family history or hereditary predisposition, obesity, dietary factors, long-standing type 2 diabetes mellitus, and inflammatory conditions of the pancreas such as chronic pancreatitis. Smoking is probably the main environmental risk factor for the genesis of pancreatic cancer. Another psychoactive drug with a similar use process to conventional tobacco is *Cannabis*, better known in Brazil as marijuana. Considering that the composition of the conventional cigarette is similar to the *Cannabis* cigarette, it can be assumed that the presence of numerous common components could lead to similar health problems. Comparing the data present in the literature on the components of tobacco and *Cannabis* cigarettes and their possible actions in the development of pancreatic cancer, we can conclude that smoking is the main avoidable risk factor for the genesis of pancreatic cancer and the possible cause of the increase in pancreatic cancer seen in the last 30 years. Among the substances present in tobacco cigarette smoke with proven carcinogenic potential for humans, nicotine derivatives stand out, mainly NNK (*Nicotine-derived nitrosamine Ketone*), PAHs (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons), vinyl chloride, in addition to toxic metals. It can also be inferred that the absence of nicotine derivatives in *Cannabis* cigarettes would lead to a reduced risk for pancreatic cancer. However, the presence of other components and greater retention of toxic particles by the respiratory system of its users and the lack of control in the production of *Cannabis* can diminish this advantage. The discovery of the mechanisms of action, at the cellular level, of specific components of both drugs will be crucial to guarantee which one would be more effective in inducing this pathology. Meanwhile, deleterious social effects in places where the recreational use of *Cannabis* has been released must be taken into account for the development of safer strategies for society's decisions on the subject.

**Keywords:** Nicotine. Nitrosamines. Marijuana. Cannabinoids. Carcinoma.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo geral:.....	11
2.2 Objetivos específicos: .....	11
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1 Pâncreas.....	11
3.2 Câncer de pâncreas.....	13
3.3 Tabagismo e câncer de pâncreas.....	16
3.4 Cigarro de tabaco versus cigarro de <i>Cannabis</i> (maconha).....	18
4. DISCUSSÃO.....	20
5. CONCLUSÃO.....	25
6. PERSPECTIVAS .....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26

## 1. INTRODUÇÃO

O pâncreas é uma glândula mista, com funções exócrina e endócrina. As células exócrinas secretam o suco pancreático contendo enzimas que realizam a lise de proteínas, lipídios e carboidratos no duodeno. Na parte endócrina do pâncreas ocorrem cinco tipos de células, que residem em pequenos aglomerados chamados ilhotas de Langerhans, com função de secretar hormônios (SHIH; WANG; SANDER, 2013).

Como todo órgão ativo, o pâncreas não está livre de doenças. O câncer de pâncreas a sétima causa de morte por câncer em homens e mulheres em todo o mundo (BRAY et al., 2018; CAI et al., 2021). Ele é classificado como adenocarcinoma pancreático (= *ductal pancreatic adenocarcinoma*) e tumores endócrinos pancreáticos (DAVIES; CONLON, 2009; ZHU et al., 2014). Será abordado nesta revisão o adenocarcinoma pancreático, que abrange a maior parte dos casos de câncer de pâncreas (ZHU et al., 2014). Este tipo de câncer possui um dos piores prognósticos, com sobrevivência de apenas 7 a 9% em cinco anos (KHADKA et al., 2018; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020). Os sintomas do câncer de pâncreas são insidiosos. Eles normalmente se manifestam quando a infecção já evoluiu para um estágio muito avançado (STAPLEY et al., 2012; ANSARI et al., 2016; SCHMIDT-HANSEN; BERENDSE; HAMILTON, 2016); e, o diagnóstico, geralmente, depende de sintomas que se manifestam tardiamente, quando não há mais chances de cura (ANSARI et al., 2016).

O registro global dos casos de câncer de pâncreas em ambos os sexos aumentou cerca de 2,3 vezes no período de 1990 a 2018; passando de algo em torno de 195.000 para 459.000 casos (BRAY et al., 2018; GBD, 2019). A incidência e mortalidade para o câncer de pâncreas foram maiores na Europa e na América do Norte (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020).

Os principais fatores de risco para câncer de pâncreas são idade avançada, tabagismo, histórico familiar ou predisposição hereditária, obesidade, fatores dietéticos, diabetes mellitus tipo 2 de longa data e condições inflamatórias do pâncreas, como pancreatite crônica (MAISONNEUVE ; LOWENFELS, 2010; BOSETTI et al., 2012; SALUJA; MAITRA, 2019; ZHAO; LIU, 2020).

O tabagismo é o mais importante fator ambiental de risco para saúde, sendo uma das possíveis causas do aumento da incidência dos casos de câncer de pâncreas

(MOMI et al., 2012). A prevalência estimada do consumo de cigarro pode chegar a 30% da população em muitas partes do mundo (PROKOPCZYK et al., 2002; MAISONNEUVE; LOWENFELS, 2010; MOMI et al., 2012). Existe uma correlação entre o aumento do número de casos de câncer pancreático com o tempo e a quantidade de cigarro fumado (NITSCHKE et al., 2011; YUAN et al., 2019). O dano pancreático induzido pela fumaça do cigarro é causado, provavelmente, por um distúrbio da regulação da parte exócrina do pâncreas (WITTEL; HOPT; BATRA, 2008).

A *Cannabis*, mais conhecida no Brasil como maconha, é a droga psicoativa mais usada nos Estados Unidos depois do álcool e do tabaco (CARLINER et al., 2017). O processo de fumar *Cannabis* é muito semelhante ao de fumar tabaco convencional. Entretanto, enquanto no tabaco o principal princípio ativo é a nicotina, na *Cannabis* predominam os canabinoides (TASHKIN; ROTH, 2019). O fumante em ambos os casos, juntamente com os compostos biologicamente ativos desejados que passando pelo sistema respiratório são conduzidos ao cérebro dando a sensação de prazer e muitas vezes dependência, inala uma combinação de milhares de produtos da combustão reconhecidamente tóxicos (TASHKIN; ROTH, 2019).

Tendo-se em vista que a composição do cigarro convencional é semelhante ao cigarro de *Cannabis*, a despeito das diferenças em relação aos princípios ativos, pode-se supor que a presença de inúmeros componentes comuns poderia acarretar problemas de saúde similares. Então, por que muitos países, como o Brasil, que fez grande esforço pela diminuição do uso do tabaco, são agora confrontados com inúmeras campanhas para a legalização do uso recreativo da maconha? Quais os motivos que estimulam diversos grupos a acreditarem que embora o cigarro comum seja prejudicial à saúde o cigarro de maconha seria benéfico? Quais critérios usam ou usaram para chegarem a essas conclusões e tornarem-se defensores da liberação deste produto? Será que há base científica para essas conclusões?

Esta revisão visa reunir dados relatados na literatura sobre a relação do tabagismo com o câncer de pâncreas e se esses resultados poderiam ser extrapolados para o uso do cigarro de maconha (*Cannabis*) de forma recreativa, com base em seus constituintes comuns.

## **2. OBJETIVOS**

### 2.1 Objetivo geral:

Comparar, com base na literatura, os componentes do cigarro de tabaco e de *Cannabis* e suas possíveis ações no desenvolvimento do câncer de pâncreas.

### 2.2 Objetivos específicos:

- Indicar as principais substâncias com potencial cancerígeno no cigarro de tabaco e de *Cannabis*;
- Avaliar o risco potencial para incidência do câncer de pâncreas com o uso de cigarro de *Cannabis*;
- Avaliar, com base nos seus constituintes, se o risco potencial do cigarro de *Cannabis* é semelhante ao do cigarro de tabaco no desenvolvimento do câncer de pâncreas.

## 3. REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 Pâncreas

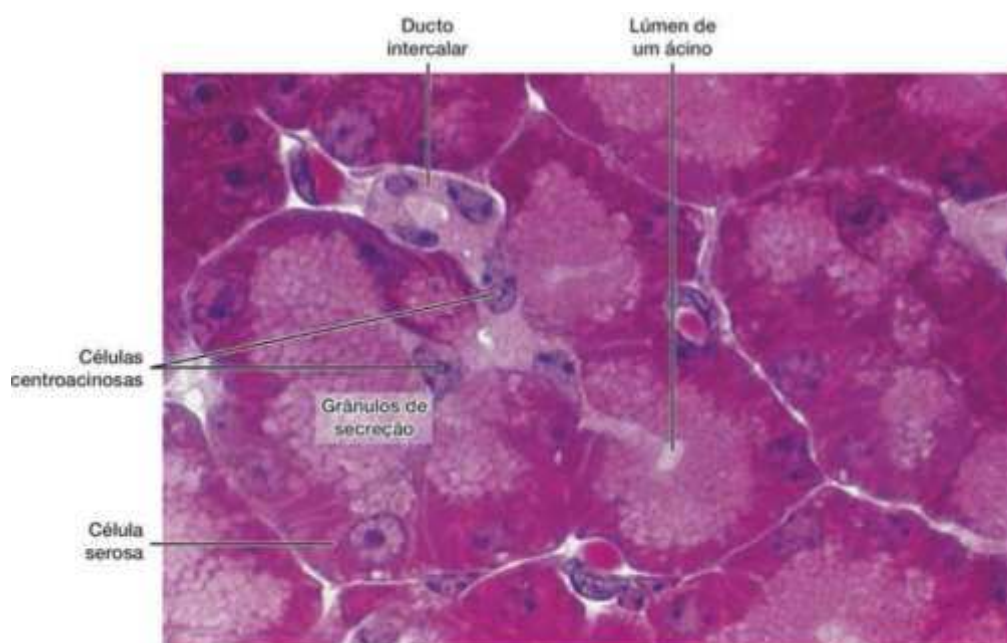
O pâncreas é uma glândula mista com 12,5 a 15 cm de comprimento. Macroscopicamente pode ser dividido em 3 partes principais: cabeça, corpo e cauda; a cabeça do pâncreas é uma parte em forma de “C” alinhada com a curvatura superior do duodeno; o corpo plano e estreito do pâncreas está localizado abaixo do estômago, estendendo-se quase horizontalmente no plano medial; a cauda do pâncreas toca o hilo do baço (DANGELO; FATTINI 2011; TORTORA; NIELSEN, 2019).

Este órgão é constituído, basicamente, de pequenos aglomerados de células epiteliais glandulares, das quais cerca de 99% estão dispostas na forma de ácinos que, juntamente com seus ductos, constituem a porção exócrina do pâncreas (TORTORA; NIELSEN, 2019). O ácino pancreático é composto por várias células serosas que circundam um lúmen (Figura 1). As células dos ácinos secretam uma mistura líquida denominada suco pancreático composta por enzimas digestivas e bicarbonato. O bicarbonato é produzido principalmente pelas células dos ductos intercalares. Este conteúdo é descarregado diretamente no duodeno (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; SHIH; WANG; SANDER, 2013). O restante das células pancreáticas (1%) está organizado em aglomerados chamados ilhotas pancreáticas

ou ilhotas de Langerhans. Estas são mais abundantes na região da cauda do pâncreas, e constituem a porção endócrina do pâncreas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; TORTORA; NIELSEN, 2019).

Detalhe característico da histologia do pâncreas é a penetração das porções iniciais dos ductos intercalares no lúmen dos ácinos. Os núcleos circundados por citoplasma claro pertencem às células centroacinosas, que constituem a porção intra-acinosa dos ductos intercalares (Figura 1) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Figura 1- Principais componentes do pâncreas exócrino.



Fonte: Junqueira e Carneiro (2013).

Na parte endócrina do pâncreas ocorrem cinco tipos de células, são elas: alfa, beta, delta, Células PP e epsilon. Residem em pequenos aglomerados denominados ilhotas pancreáticas (ou de Langerhans). Células beta constituem aproximadamente 80% das células da ilhota pancreática e produzem a insulina; células alfa constituem aproximadamente 15% e produzem o glucagon. As células delta e as células PP que liberam somatostatina e polipeptídeo pancreático, respectivamente, são tipos celulares menos frequentes, embora ainda em maior quantidade do que as células épsilon, produtoras do hormônio grelina, que representam menos de 1% das células das ilhotas pancreáticas (ANDRALOJC et al., 2009; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; TORTORA; NIELSEN, 2019).

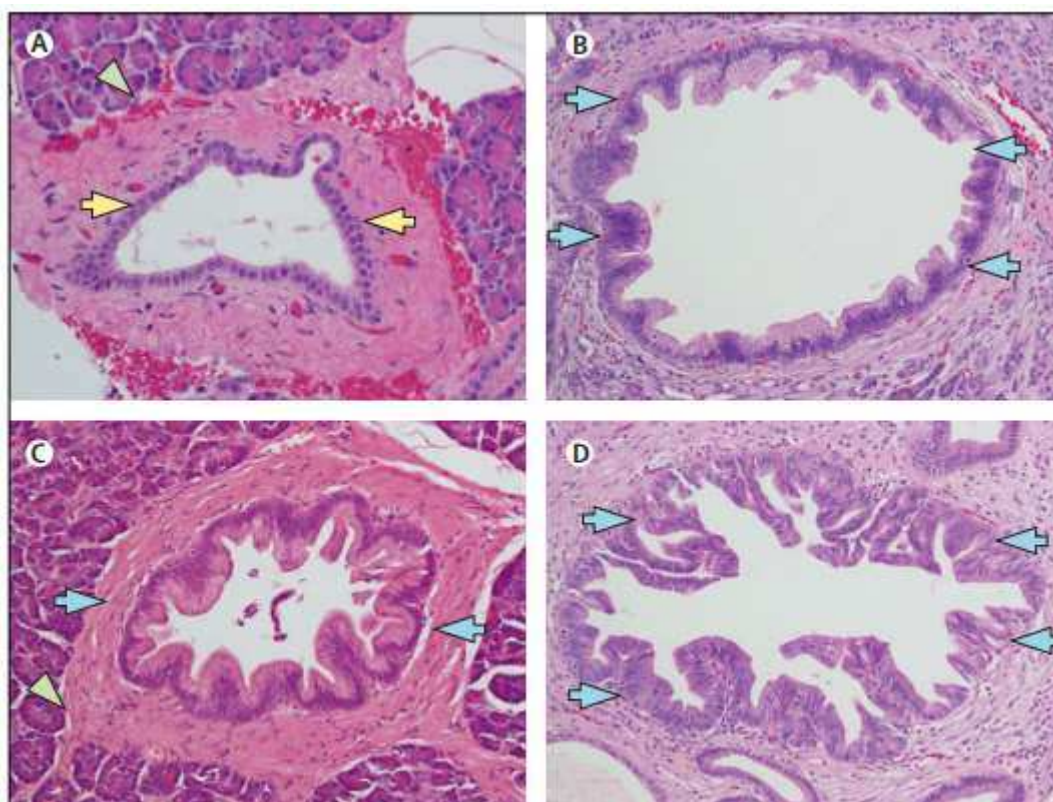
### 3.2 Câncer de pâncreas

O câncer de pâncreas é a sétima causa de morte por câncer em homens e mulheres em todo o mundo (BRAY et al., 2018). Estima-se que globalmente 466.003 mortes em 2020 tenham ocorrido em função desta doença (CAI et al., 2021). Os fatores de risco para câncer de pâncreas são classificados como não modificáveis, que inclui: histórico familiar e suscetibilidade genética, idade, grupo sanguíneo; e, modificáveis: tabagismo, álcool, pancreatite crônica, diabetes, obesidade, microflora intestinal, fatores dietéticos e infecções (BOSETTI et al., 2012; KHADKA et al., 2018; ZHAO; LIU, 2020).

O câncer de pâncreas é classificado como adenocarcinoma pancreático, que é o tipo mais comum de neoplasias pancreáticas, representando mais de 90% de todos os cânceres neste órgão (DAVIES; CONLON, 2009; ZHU et al., 2014). Além dele existem os tumores endócrinos pancreáticos que são neoplasias raras e representam menos de 5% das malignidades pancreáticas (DAVIES; CONLON, 2009).

Análises de neoplasias pancreáticas identificaram uma série de lesões não invasivas, mas com potencial para evoluir para o adenocarcinoma pancreático (CHU et al., 2007; VINCENT et al., 2011). Estas são denominadas: neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN – *Pancreatic Intraepithelial Neoplasia*), neoplasia cística mucinosa (MCN – *Mucinous Cystic Neoplasia*) e neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN – *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia*) (BRUGGE et al., 2004; MAITRA et al., 2005; VINCENT et al., 2011). PanINs parecem ser as mais comuns entre as lesões precursoras do adenocarcinoma pancreático. Elas são lesões epiteliais planas compostas por células colunares e ocorrem nos ductos pancreáticos. As células epiteliais cúbicas dos ductos tornam-se colunares, precipitando outras alterações morfológicas divergentes em relação aos ductos normais, e tais alterações avançam em estágios graduais de crescimento (Figura 2) (HRUBAN et al., 2001; MAITRA et al., 2005). As PanINs são classificadas em três estágios, de acordo com a severidade. PanINs de baixo grau (PanIN 1) são muito comuns com o aumento da idade, enquanto PanINs de alto grau (PanIN 3) geralmente estão presentes no pâncreas com câncer invasivo (VINCENT et al., 2011).

Figura 2- Alterações histopatológicas típicas das Neoplasias Intraepiteliais Pancreáticas (PanINs). (A) Ducto pancreático normal sem nenhuma alteração. (B) Início das lesões epiteliais PanIN 1. (C) Lesões epiteliais em estágio mais avançado PanIN 2. (D) Lesões epiteliais em estágio final (PanIN 3), que geralmente estão presentes no pâncreas com câncer invasivo. Setas amarelas = ducto pancreático normal. Cabeça de setas verdes= limite do tecido acinar normal. Setas azuis = PanINs. Ampliação 40x.



Fonte: Vincent et al., (2011).

Dentre os fatores ambientais relacionados com a gênese do câncer de pâncreas, o tabagismo é, sem dúvidas, o principal (IODICE et al., 2008; BLACKFORD et al., 2009; WEISSMAN et al., 2020) e será tratado à parte. Entretanto, pesquisas demonstram que pacientes com pancreatite crônica têm um risco relativo aumentado em 13,3% para desenvolver câncer de pâncreas (RAIMONDI et al. 2010), sendo o abuso de álcool uma das suas principais causas (PANDOL; RARATY, 2007; YEO; LOWENFELS, 2012). Possivelmente, o consumo intenso de álcool deve aumentar o risco de câncer de pâncreas por meio de alguma via envolvendo a pancreatite crônica (DUELL, 2012).

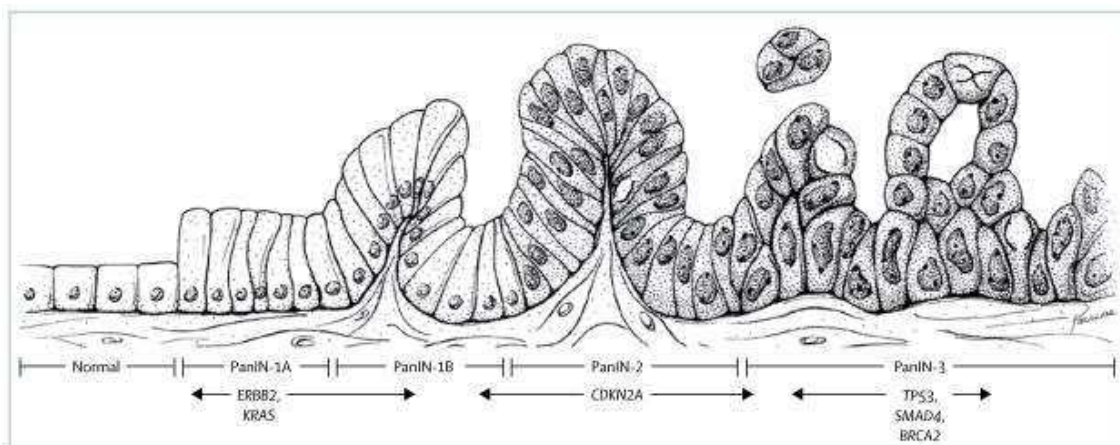
Há uma associação positiva entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e o risco de câncer de pâncreas em ambos os sexos. O excesso de tecido adiposo, resultado de uma dieta com conteúdo energético excessivo, pode estar relacionado à incidência de câncer de pâncreas (JAROSZ; SEKUŁA; RYCHLIK, 2012). Larsson e colaboradores (2007) observaram que o aumento de 5 Kg/m<sup>2</sup> no IMC aumenta em até 12% o risco de se desenvolver o câncer de pâncreas.

Apesar de alguns trabalhos associarem o aumento do risco de câncer de pâncreas em indivíduos com diabetes tipo II (EVERHART; WRIGHT, 1995; WANG et al., 2003) esta associação foi classificada como pouco relevante. No entanto, a diabetes tipo II aparece como o quarto fator modificável para a gênese desta patologia, atrás somente do tabagismo, da pancreatite crônica e da obesidade (HUXLEY et al., 2005), sendo risco maior observado em chineses diabéticos com tipo sanguíneo A (RISCH et al., 2013; LI; XU; GAO, 2018). Contudo, aproximadamente 1% dos indivíduos diabéticos com 50 anos ou mais serão diagnosticados com câncer de pâncreas dentro de 3 anos após diagnóstico da diabetes (CHARI et al., 2005). Portanto, o tratamento da diabetes tipo II pode reduzir o risco de câncer de pâncreas (CHARI et al., 2005; CUI; ANDERSEN, 2012).

Aproximadamente 10% dos cânceres pancreáticos têm base familiar, por mutações herdadas em genes conhecidos, tais como BRCA2, p16/CDKN2A, PRSS1 e STK11 (figura 3) (KLEIN et al., 2007). Uma revisão sistemática de 2009 demonstrou que ter apenas um parente afetado resultou em um aumento de 80% no risco de se desenvolver câncer de pâncreas (PERMUTH-WEY; EGAN, 2009).

Mutações em alguns genes como KRAS, p53, p16 e SMAD4 foram associados ao câncer de pâncreas (Figura 3) (BLACKFORD et al., 2009; CHEN et al., 2009; KIM et al., 2011; GRANT; HUA; SINGH, 2016). As mutações do KRAS podem ser um biomarcador para prognóstico em pacientes com câncer de pâncreas (RAIMONDI et al., 2010; KIM et al., 2011). Mutações no gene supressor de tumor p53 são encontradas em até 70% dos cânceres de pâncreas (HWANG et al., 1998). A descoberta de vários polimorfismos nos genes do ciclo celular em pacientes com câncer de pâncreas sugere que a análise destes polimorfismos possa ser usada no prognóstico desta doença (CHEN et al., 2009). A inativação do gene SMAD4 está associada a um pior prognóstico em pacientes com câncer de pâncreas ressecado cirurgicamente (BLACKFORD et al., 2009).

Figura 3- Modelo de progressão PanIN. No esquema é representado a proliferação desordenada das células epiteliais de ductos pancreáticos. Inicialmente as células encontram-se em estado morfológico normal, quando há o início do processo de modificação, chegando ao estado de câncer avançado em PanIN-3. As siglas abaixo representam os genes que são alterados no câncer de pâncreas.



Fonte: Vincent et al., (2011).

Como já foi dito, o câncer de pâncreas é uma doença insidiosa. O diagnóstico inicial depende dos sintomas que se manifestam, muitas vezes, em estágios avançados, frequentemente tardios, quando as chances de cura se tornam escassas (ANSARI et al., 2016). Os sintomas do câncer de pâncreas são comuns a várias outras patologias, dificultando o diagnóstico precoce e incluem dor epigástrica que pode irradiar para as costas, perda de peso, problemas de sono, mal-estar, náusea e fadiga (KRECH; WALSH, 1991; STAPLEY et al., 2012; ANSARI et al., 2016; SCHMIDT-HANSEN; BERENDSE; HAMILTON, 2016).

### 3.3 Tabagismo e câncer de pâncreas

Estima-se que 20% a 35% dos tumores pancreáticos tenham sua gênese ligada ao tabagismo (IODICE et al., 2008; BLACKFORD et al., 2009). Com base em análises feitas em quatro continentes, foi observado que os fumantes possuem um risco que chega a ser até 75% maior de desenvolver algum tipo de câncer de pâncreas se comparados a não fumantes. Ainda, este risco persiste por cerca de 10 anos após a cessação do tabagismo (SILVERMAN et al., 1994; IODICE et al., 2008).

Além de seus efeitos diretos, o fumo do cigarro tem impactos indiretos no desenvolvimento do câncer de pâncreas. Ele está associado ao desenvolvimento precoce da pancreatite crônica; que se desenvolve, em média, 4,7 anos antes em fumantes (MAISONNEUVE et al., 2005; LAW et al., 2010; WEISSMAN et al., 2020). Além disto, numerosos estudos descreveram forte relação entre o tabagismo e a patogênese do diabetes tipo II, que é outro fator associado a gênese do câncer de pâncreas (ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ; MILNEROWICZ, 2017).

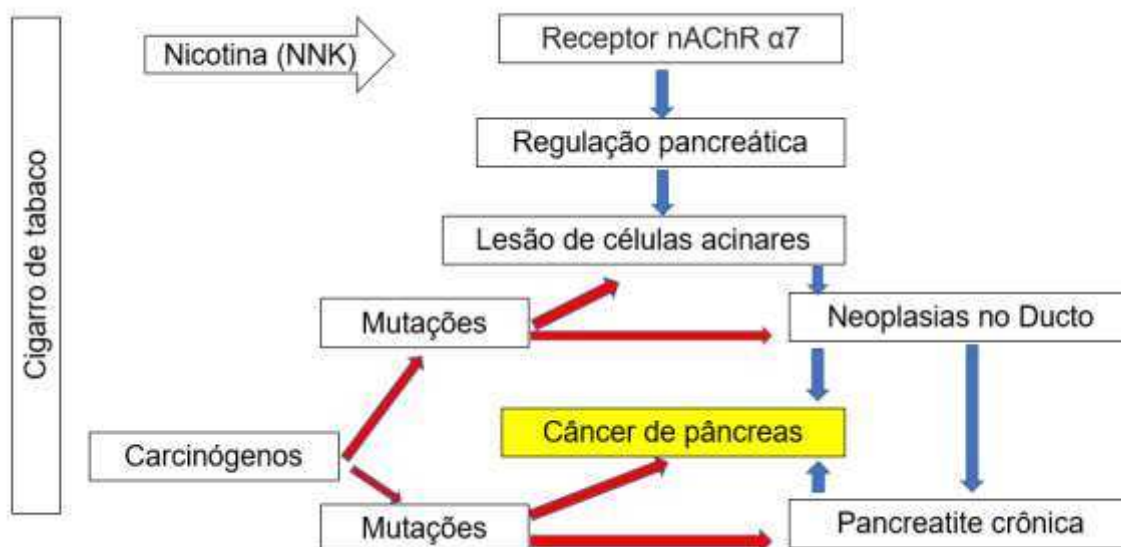
Na fumaça do tabaco existem mais de 5.000 produtos químicos, e mais de 90 dessas substâncias são reconhecidas como cancerígenas (TALHOUT et al., 2011; DUELL, 2012). Estas incluem hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), cádmio e berílio (metais tóxicos), cianeto de hidrogênio, monóxido de carbono, amônia, cloreto de vinil, benzeno, alcatrão e nitrosaminas específica do tabaco (HECHT, 2006; HUSSAIN et al., 2019; HUANG et al., 2021).

Os constituintes da fumaça do cigarro podem influenciar na carcinogênese pancreática por dois principais modos de ação. O primeiro envolve a interferência em vias fisiológicas, enquanto o segundo se relaciona com a interação com o DNA. Neste contexto, a nicotina e seu derivado nitrosamina cetônica derivada da nicotina ou 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK - do inglês: *Nicotine-derived nitrosamine Ketone* or *4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone*) os principais produtos que interferem nas vias regulatórias fisiológicas em termos de alteração da secreção, aumento da proliferação e redução da apoptose, resultando em lesões inflamatórias nas células acinares pancreáticas antes das alterações nas células dos ductos (Figura 4) (WITTEL et al., 2012). Digno de nota é o fato de o NNK ser classificado de acordo com a IARC - *International Agency for Research on Cancer* como substância “Cancerígena para Humanos - Grupo I” (IARC, 2007; 2021).

A nicotina e seu derivado têm muita afinidade com a família de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), receptores neurais que também estão presentes em inúmeras células não neuronais, incluindo o pâncreas (LINDSTROM et al., 1996; SCHULLER; ORLOFF, 1998; ARREDONDO; CHERNYAVSKY; GRANDO, 2006; WESSLER; KIRKPATRICK, 2008). O NNK é um agonista do nAChR com afinidade maior que a própria nicotina para os receptores nicotínico de acetilcolina alfa 7 (nAChR $\alpha$ 7), podendo inibir apoptose e estimular a proliferação celular das células do pâncreas, através de mecanismos mediados por  $\alpha$ 7 (SCHULLER; ORLOFF, 1998;

ARREDONDO; CHERNYAVSKY; GRANDO, 2006; AL-WADEI; AL-WADEI; SCHULLER, 2012).

Figura 4- Esquema do mecanismo de indução do câncer de pâncreas pela fumaça do cigarro. Setas azuis indicam que o derivado da nicotina (NNK) atua sobre a família de receptores nicotínicos de acetilcolina  $\alpha 7$  (nAChR $\alpha 7$ ) interferindo com a regulação fisiológica do pâncreas, provocando lesões nas células acinares que podem induzir o câncer de pâncreas. Setas vermelhas indicam que outros carcinógenos presentes na fumaça do cigarro podem provocar mutações nas células acinares e ductais levando à neoplasias diretamente ou gerar a pancreatite crônica que pode avançar para o câncer de pâncreas.



Fonte: Modificado a partir de Wittel et al., (2012).

Embora com base em poucos casos, constatou-se que os não fumantes expostos à fumaça do cigarro em casa e/ou no trabalho estão em maior risco, comparado com os que nunca fumaram e não tiveram exposição à fumaça de cigarro; o risco de câncer de pâncreas tende a aumentar com o aumento da frequência de exposição à fumaça (VRIELING et al., 2010).

### 3.4 Cigarro de tabaco versus cigarro de *Cannabis* (maconha)

Num trabalho pioneiro de Hoffman e colaboradores (1975) foi observado que vários produtos presentes no tabaco ocorrem em concentrações semelhantes no cigarro de *Cannabis*, tendo poucos componentes, além da nicotina e dos canabinoides, demonstrando diferenças significativas. Trabalhos mais recentes, a despeito das diferenças relacionadas à presença ou não de nicotina e canabinoides, descrevem mais de cinquenta substâncias com reconhecida capacidade de induzir processos cancerígenos em mamíferos e estas estão presentes tanto na fumaça do cigarro quanto da maconha (WU et al., 1988; TASHKIN; ROTH, 2019). Estes produtos são classificados de acordo com a IARC - *International Agency for Research on Cancer* como: Cancerígenas para Humanos - Grupo I, Provavelmente Cancerígena para Humanos - Grupo 2A e Possivelmente Cancerígenas para Humanos - Grupo 2B (SMITH; LIVINGSTON; DOOLITTLE, 1997; SMITH et al., 2000; SMITH et al., 2001; SMITH et al., 2003). Dentre essas substâncias destacam-se: cloreto de vinil, fenois, nitrosaminas, espécies reativas de oxigênio, vários PAHs e aldeídos reativos (SMITH et al., 2003; HECHT, 2006; MOIR et al., 2008; LEHRER; RHEINSTEIN, 2022).

Numa comparação entre a fumaça do cigarro de *Cannabis* e do cigarro de tabaco foram encontrados vários produtos químicos que estavam presentes na fumaça da *Cannabis* em níveis substancialmente mais altos do que na fumaça do tabaco (MOIR et al., 2008). Dentre os quais, cianeto de hidrogênio e aminas aromáticas estavam presentes na fumaça da maconha em níveis 3-5 vezes maiores do que na fumaça do tabaco convencional. Porém, a amônia estava presente em níveis 20 vezes maiores do que no tabaco (MOIR et al., 2008). O alumínio foi encontrado em altos níveis tanto no tabaco quanto na *Cannabis* sendo considerado biologicamente disponível e apresentando um potencial de toxicidade razoável (MOIR et al., 2008).

Em uma pesquisa na cidade do México, os resultados mostraram que todos os usuários de *Cannabis* apresentaram aumento significativo de quebra da fita do DNA dos linfócitos do sangue periférico quando comparados ao grupo controle, sugerindo então que o consumo de cigarro de *Cannabis* pode desregular o ciclo celular (FABIAN-MORALES et al., 2021).

Em função dos comprovados malefícios do hábito de fumar, o Brasil criou a **Lei Federal nº 10.702** em 2003 que proíbe o patrocínio de atividades esportivas e culturais, onde o tabaco passava uma imagem de prazer e saudável, já que estava ligado a esportes e cultura (INCA, 2021). A **Lei nº 12.546** de 14 de dezembro de 2011

e o **Decreto nº 8.262** de 31 de maio de 2014 reforçam, no Brasil, a proibição de fumar em ambientes coletivos fechados, privados ou públicos (BRASIL, 2011; BRASIL, 2014).

A maconha, que é utilizada de forma muito semelhante ao cigarro de tabaco, vem ganhando cada vez mais adeptos com movimentos como a Marcha da Maconha, que surgiu nos Estados Unidos nos anos 1990. No Brasil, o STF (Supremo Tribunal Federal) em 15 de junho de 2011, decidiu liberar, por unanimidade, a Marcha da Maconha em todo o País. Atualmente, esse movimento ocorre anualmente em mais de 300 cidades no mundo, e está presente em quase 40 municípios do Brasil (THEGREENHUB, 2020).

#### 4. DISCUSSÃO

Vários artigos científicos demonstram que os fumantes de cigarro convencional têm um risco aumentado para apresentar câncer de pâncreas em cerca de 75% (SILVERMAN et al., 1994; IODICE et al., 2008; BOSETTI et al., 2012). Também foi demonstrado por análises genéticas das neoplasias pancreáticas que os principais genes alterados por esta patologia são: o KRAS, o p16/CDKNA2A, o membro da família SMAD 4 (SMAD4) e o TP53 (BLACKFORD et al., 2009; CHEN et al., 2009; KIM et al., 2011; GRANT; HUA; SINGH, 2016). A causa dessas alterações ainda não é completamente reconhecida, mas essas mutações, provavelmente, são responsáveis pela gênese e crescimento do câncer (GRANT; HUA; SINGH, 2016). Então, é razoável supor que os componentes do cigarro possam provocar alterações no comportamento desses genes.

Não há dúvidas que o tabaco é o principal fator de risco evitável, para a gênese do câncer pancreático. Além disso, a prática do tabagismo altera para pior seu prognóstico e eleva substancialmente sua taxa de mortalidade (SILVERMAN et al., 1994; IODICE et al., 2008; BOSETTI et al., 2012; KHADKA et al., 2018; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020; WEISSMAN et al., 2020).

Contudo, ainda não foram descritos os efeitos diretos das substâncias presentes no tabaco na gênese do câncer de pâncreas. Vários estudos descreveram que o alcatrão, os PAHs (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), o monóxido de carbono, a amônia, o cloreto de vinil, o benzeno e as nitrosaminas como NNK (Nitrosamina Cetônica derivada da Nicotina) são as principais substâncias tóxicas

e/ou carcinógenos presentes na fumaça do cigarro comum (HECHT, 2006; HUSSAIN et al., 2019; HUANG et al., 2021). Assim, essas substâncias tóxicas e/ou carcinogênicas presentes na fumaça do tabaco atuam diretamente ou indiretamente no desenvolvimento do câncer de pâncreas (MAISONNEUVE et al., 2005; LAW et al., 2010; ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ; MILNEROWICZ, 2017). Sabe-se que o conjunto de componentes do tabaco provocam danos diretos ao DNA, alteram negativamente o funcionamento do sistema imunológico e prejudicam a maquinaria de reparo do DNA levando a processos inflamatórios e infecções. Essas duas consequências patológicas da fumaça do tabaco predispoem desenvolvimento de carcinomas em múltiplos órgãos (HUSSAIN et al., 2019) e não deve ser diferente no pâncreas.

Weissman e colaboradores (2020) revisaram a literatura que liga o tabagismo ao câncer de pâncreas e concluíram que ainda não foram desvendados os mecanismos pelos quais o tabaco induz o câncer de pâncreas. Entretanto, alguns avanços importantes foram alcançados. Sabe-se por exemplo, que a atuação do NNK nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR $\alpha$ 7) alteram a fisiologia das células acinares e que alterações celulares importantes nas células ductais advêm de mutações em genes específicos já mapeados (HECHT, 2006; BLACKFORD et al., 2009; CHEN et al., 2009; KIM et al., 2011; WITTEL et al, 2012; GRANT; HUA; SINGH, 2016). Porém, os mecanismos subjacentes precisos não foram definidos, evidenciando a importância de se continuar as pesquisas em busca do entendimento desses mecanismos para que se possa traçar estratégias para a prevenção e tratamento do câncer de pâncreas (HECHT, 2006; WITTEL et al, 2012; WEISSMAN et al., 2020). Os avanços em relação à atuação do NNK nos receptores nAChR $\alpha$ 7 permitirão entender sua atuação no desenvolvimento de vários tipos de câncer, como os de laringe, cavidade oral, fígado, colo do útero e principalmente, no câncer de pulmão (HECHT, 2003, 2006).

Além do tabaco, temos a droga psicoativa *Cannabis* com processo de uso muito semelhante ao do tabaco (CARLINER et al., 2017; TASHKIN; ROTH, 2019). A fumaça da maconha contém vários dos mesmos componentes do tabaco, incluindo cloreto de vinil, nitrosaminas, benzo[a]pireno, amônia e vários PAHs (HOFFMANN et al., 1975; MOIR et al., 2008).

O NNK, carcinógeno indicado como importante agente na gênese do câncer de pâncreas e de vários outros tipos de câncer, é uma substância derivada da nicotina, e não é encontrada ou se encontra em baixíssima concentração na maconha (MOIR

et al., 2008). Sob este aspecto, pode-se afirmar que a fumaça do cigarro de maconha seria menos prejudicial à saúde de seus usuários. No entanto, o potencial de genotoxicidade da maconha ainda é questão de debate, pois outras substâncias, dentre elas os PAHs e cloreto de vinil, classificados pelo IARC como pertencentes ao Grupo I (Substância Cancerígenas para Humanos), e vários metais tóxicos estão presentes na *Cannabis* e, muitas vezes, em concentrações mais elevadas que no tabaco (HOFFMANN et al., 1975; SMITH; LIVINGSTON; DOOLITTLE, 1997; HECHT, 2006; MOIR et al., 2008; FABIAN-MORALES et al., 2021; IARC, 2021). O consumo de cigarro de *Cannabis* pode ser considerado pior que o de tabaco em algumas situações. Fumar *Cannabis* leva ao aumento de quase cinco vezes no nível de carboxihemoglobina no sangue; e de aproximadamente três vezes na quantidade de alcatrão inalado e maior retenção dessa substância pelo trato respiratório (WU et al., 1988). Nesta linha, alguns trabalhos têm mostrado uma correlação positiva entre o consumo de maconha e o aumento de alguns tipos de câncer, principalmente de pulmão (VOIRIN et al., 2006; ALDINGTON et al., 2008; BERTHILLER et al., 2008, HAN; GFROERER; COLLIVER, 2010). Mesmo reconhecendo que na maioria das vezes os consumidores de *Cannabis* também são usuários de cigarro de tabaco, esta tendência não pode ser negligenciada.

Outra questão que merece atenção é o fato do cultivo de *Cannabis* ser ilegal no Brasil bem como noutras partes do mundo. Sendo assim, sua produção não sofre nenhum tipo de controle oficial. Em um trabalho clássico sobre o assunto, Moir e colaboradores (2008) chamam atenção para os níveis 20 vezes mais elevados de amônia nos cigarros de maconha em comparação com os de tabaco. Eles acreditam que esse índice tão elevado pode ser explicado pelo tipo de fertilizante utilizado no plantio da *Cannabis*. Com a produção totalmente fora de controle na maioria dos países, tal situação pode se repetir e agravar os problemas de saúde pública.

Ultimamente, extratos dos princípios ativos da *Cannabis* vêm sendo utilizados numa série de experimentos com resultados promissores no combate ao câncer, epilepsia e outras patologias (HYPENESS, 2018; THEGREENHUB, 2020; HAMAD; OLSEN, 2021). Tais achados são provas contundentes de que componentes dessa droga atuam na fisiologia das células. Avanços nestes experimentos, com certeza, auxiliarão no entendimento dos mecanismos celulares envolvidos e poderão indicar se nas condições de uso recreativo, ou seja, através da inalação da fumaça dos

cigarros de *Cannabis* haveria algum risco de alteração dos processos fisiológicos e indução de algum tipo de câncer.

Trabalho desenvolvido por Vrieling e colaboradores (2010) comprovou que tanto o fumante ativo quanto o passivo correm riscos semelhantes de desenvolverem o câncer de pâncreas quando comparados com não fumantes. Após 5 anos de abstinência, os riscos decaem para valores semelhantes aos que nunca fumaram ou foram expostos à fumaça do cigarro comum. Sabe-se que entre os fatores indutores do câncer de pâncreas está a pancreatite crônica (RAIMOND et al., 2010). Portanto, os fatores que de alguma forma colaboram para a instalação desta condição podem, indiretamente, colaborar para a gênese do câncer de pâncreas. Da mesma forma que o uso do tabaco de forma ativa ou passiva podem ocasionar um quadro inflamatório do pâncreas, é de se esperar que o uso contínuo da *Cannabis*, contendo substâncias tóxicas semelhantes leve às mesmas consequências. Tal situação seria a mesma descrita para o uso contínuo e elevado de álcool (PANDOL; RARATY, 2007; DUELL, 2012; YEO; LOWENFELS, 2012).

Desde 2011 não é permitido fumar em ambientes coletivos fechados, privados ou públicos no Brasil - **Decreto nº 8.262** e **Lei nº 12.546** (BRASIL, 2011; BRASIL, 2014). Tal medida foi adotada para tentar controlar o uso de tabaco e evitar a exposição de pessoas que não têm o hábito de fumar à fumaça ambiente.

Durante muitos anos marcas de cigarros patrocinaram eventos esportivos e culturais, onde criavam um ambiente de ampla aceitação social destes produtos, relacionando o hábito de fumar com atividades prazerosas e saudáveis. A partir disso, a Convenção-Quadro da Organização Mundial de Saúde (OMS) com o intuito de controle do tabaco determinou em seu artigo 13 que os Estados deverão adotar a proibição ou uma ampla restrição de toda forma de publicidade, promoção e patrocínio do cigarro de tabaco (INCA, 2021). No Brasil, o patrocínio de atividades esportivas e culturais por indústrias de cigarro foi proibido pela **Lei Federal nº 10.702** em 2003 (INCA, 2021) e, graças a essa proibição, a imagem de que o tabaco é saudável foi se perdendo perante os jovens e adultos.

Sendo assim, observamos que várias estratégias foram adotadas a fim de diminuir o uso do tabaco no país. De forma anacrônica, cada vez mais, surgem “movimentos” que defendem a criação de leis que permitam o uso recreativo da *Cannabis*. Por exemplo, o movimento Marcha da Maconha surgiu nos Estados Unidos nos anos 1990 e logo se espalhou. No Brasil, o STF levou a questão ao plenário e,

em 15 de junho de 2011, decidiu liberar a Marcha da Maconha em todo o País. Atualmente, a Marcha da Maconha ocorre anualmente em mais de 300 cidades no mundo. No Brasil, está presente em quase 40 municípios (THEGREENHUB, 2020).

Digno de nota é também o fato de o uso da maconha ser retratado em vários filmes e séries como algo totalmente inofensivo e muitas vezes de forma positiva. Da mesma forma, os avanços nas pesquisas com o uso farmacológico dos extratos de *Cannabis* são apresentados pela mídia de forma espetaculosa, que de forma intencional ou não, acabam por confundir a população.

Será que aqueles que buscam liberação para uso recreativo estão cientes de todas as consequências que o uso da maconha pode trazer para a saúde pública?

O mercado de *Cannabis* na América Latina é lucrativo e promissor, sendo que oito entre os 20 países que compõem a região, já legalizaram o uso medicinal da planta, e que em três deles – Uruguai, México e Chile – liberaram o uso recreativo para adultos com mais de 18 anos. Os demais países são Argentina, Peru, Porto Rico, Equador e Colômbia, que com diferentes legislações, permitem o plantio e processamento de *Cannabis* em seus territórios com objetivos médicos e/ou industriais (THEGREENHUB, 2021).

Em 2013, o Uruguai tornou-se o primeiro país do mundo a legalizar totalmente o uso recreativo de *Cannabis* em nível nacional. Os usuários sem prescrições médicas podem se registrar para comprar maconha por meio de uma das 3 formas legais de fornecimento: cultivo doméstico, clubes ou farmácias (DEUTSCHE WELLE, 2021). Provavelmente, pesquisas posteriores poderão indicar se esta ação trará alguma consequência em relação ao aumento do número de casos de câncer de pâncreas dentre outros no país.

O estado de Missouri é tradicionalmente um dos locais mais conservadores dos Estados Unidos, e se tornou o trigésimo estado a permitir uso medicinal da *Cannabis*, permitindo que o extrato da planta possa ser usado por pacientes para aliviar sintomas relacionados a diversas doenças, contudo, uso recreativo continua proibido (HYPENESS, 2018). Desde a legalização do uso recreativo da maconha em 2013, no estado do Colorado, observa-se uma decadência paulatina no quadro geral do Serviço de Saúde e na organização social local com aumento nos registros de suicídios, hospitalizações por violência doméstica e de ruas e nas mortes por overdoses (RMHIDTA, 2021).

## 5. CONCLUSÃO

Podemos concluir que o tabagismo é o principal fator evitável de risco para a gênese do câncer de pâncreas e possivelmente o fator ambiental responsável pelo grande aumento dos casos desta doença ocorrida nos últimos 30 anos. Dentre as substâncias presentes na fumaça do cigarro de tabaco com potencial cancerígeno comprovado para humanos destacam-se os derivados da nicotina, principalmente o NNK, os PAHs, o cloreto de vinil, além de metais tóxicos.

Pode-se inferir que a ausência dos derivados da nicotina nos cigarros de *Cannabis* levariam a um risco diminuído para o câncer de pâncreas. Entretanto, a presença de outros componentes e a maior retenção de partículas tóxicas pelo sistema respiratório de seus usuários somados à falta de controle na produção da *Cannabis* e consequente presença de produtos tóxicos adicionais, podem diminuir essa vantagem.

O entendimento da ação dos componentes de ambas as drogas no nível celular será crucial para o desenvolvimento de estratégias mais seguras para as decisões da sociedade em relação ao tema. No momento, com base na literatura existente, não se pode afirmar qual das drogas prejudicaria de forma mais efetiva a fisiologia do pâncreas. Contudo, além das questões estritamente ligadas ao câncer de pâncreas, também a observação dos efeitos deletérios do ponto de vista social nos locais onde se decidiu pela a liberação do uso recreativo da maconha devem ser cuidadosamente analisados e devem servir de base para a nossa decisão como sociedade.

## 6. PERSPECTIVAS

Análise dos diversos artigos publicados sobre o tema, deixou claro que a ausência de padronização dos métodos de análise dos constituintes do cigarro de tabaco e de maconha, bem como dos métodos de produção dessas plantas impedem que se tire conclusões irrefutáveis sobre a composição e concentração de seus componentes.

Portanto, ficou patente a necessidade de se desenvolver pesquisas padronizadas que descrevam com precisão não só o método de produção das plantas, mas também o modo de atuação sobre as células, daqueles componentes com maior

potencial cancerígeno, para balizar cientificamente as decisões que deverão ser tomadas pela sociedade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-WADEI, M. H.; AL-WADEI, H. A.; SCHULLER, H. M. Pancreatic cancer cells and normal pancreatic duct epithelial cells express an autocrine catecholamine loop that is activated by nicotinic acetylcholine receptors  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$ , and  $\alpha 7$ . **Molecular Cancer Research**. v. 10, n. 2, p. 239-249. fev. 2012. DOI 10.1158/1541-7786.MCR-11-0332.

ALDINGTON, S.; HARWOOD, M.; COX, B.; WEATHERALL, M.; BECKERT, L.; HANSELL, A.; PRITCHARD, A.; ROBINSON, G.; BEASLEY, R. Cannabis and Respiratory Disease Research Group. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. **European Respiratory Journal**. v. 31, n. 2, p. 280-286. fev. 2008. DOI 10.1183/09031936.00065707.

ANDRALOJC, K. M.; MERCALLI, A.; NOWAK, K. W.; ALBARELLO, L.; CALCAGNO, R.; LUZI, L.; BONIFACIO, E.; DOGLIONI, C.; PIEMONTI, L. Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas. **Diabetologia**. v. 52, n. 3, p. 486-493. mar. 2009. DOI 10.1007/s00125-008-1238-y.

ANSARI, D.; TINGSTEDT, B.; ANDERSSON, B.; HOLMQUIST, F.; STURESSON, C.; WILLIAMSSON, C.; SASOR, A.; BORG, D.; BAUDEN, M.; ANDERSSON, R. Pancreatic cancer: Yesterday, today and tomorrow. **Future Oncology**. v. 12, n. 16, p. 1929–1946. ago. 2016. DOI 10.2217/fo-2016-0010.

ARREDONDO, J.; CHERNYAVSKY, A. I.; GRANDO, S. A. Nicotinic receptors mediate tumorigenic action of tobacco-derived nitrosamines on immortalized oral epithelial cells. **Cancer Biology Therapy**. v. 5, n. 5, p. 511-517. may. 2006. DOI 10.4161/cbt.5.5.2601.

BERTHILLER, J.; STRAIF, K.; BONIOL, M.; VOIRIN, N.; BENHAÏM-LUZON, V.; AYOUB, W. B.; DARI, I.; LAOUAMRI, S.; HAMDY-CHERIF, M.; BARTAL, M.; AYED, F. B.; SASCO, A. J. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. **Journal of Thoracic Oncology**. v. 3, n. 12, p. 1398-1403. dec. 2008. DOI 10.1097/JTO.0b013e31818ddcde.

BLACKFORD, A.; SERRANO, O. K.; WOLFGANG, C. L.; PARMIGIANI, G.; ZHANG, X.; PARSONS, D. W.; LIN, J. C.; LEARY, R. J.; ESHLEMAN, J. R.; GOGGINS, M.; JAFFEE, E. M.; IACOBUZIO-DONAHUE, C. A.; MAITRA, A.; CAMERON, J. L.; OLINO, K.; SCHULICK, R.; WINTER, J.; HERMAN, J. M.; LAHERU, D.; HRUBAN, R. H. SMAD4 Gene Mutations Are Associated with Poor Prognosis in Pancreatic Cancer. **Clinical Cancer Research**. v. 15, n.14, p. 4674–4680. jul. 2009. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-09-0227.

BRASIL. **Decreto 8.262**, de 31 de maio de 2014. *Diário Oficial da União* 2014; 02 jun.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 12.546**, de 14 de dezembro de 2011. *Diário Oficial da União* 2011; 14 dez.

BOSETTI, C.; BERTUCCIO, P.; NEGRI, E.; VECCHIA, C. L.; ZEEGERS, M. P.; BOFFETTA, P. Pancreatic Cancer: Overview of Descriptive Epidemiology. **Molecular Carcinogenesis**. v. 51, n. 1, p. 3–13. jan. 2012. DOI 10.1002/mc.20785.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer Journal Clinicians**. v. 68, n. 6, p. 394–424. 2018. DOI 10.3322/caac.21492.

BRUGGE, W. R.; LAUWERS, G. Y.; SAHANI, D.; FERNANDEZ-DEL CASTILLO, C.; WARSHAW, A. L. Cystic neoplasms of the pancreas. **New England Journal of Medicine**. v. 351, n.12, p. 1218-1226. sep. 2004. DOI 10.1056/NEJMra031623.

CAI, J.; CHEN, H.; LU, M.; ZHANG, Y.; LU, B.; YOU, L.; ZHANG, T.; DAI, M.; ZHAO, Y. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. **Cancer Letters**. v. 520, p. 1–11. jun. 2021. DOI 10.1016/j.canlet.2021.06.027.

CARLINER, H.; BROWN, Q. L.; SARVET, A. L.; HASIN, D. S. Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S. A review. **Prev Med**. v. 104, p. 13-23. nov. 2017. DOI 10.1016/j.ypmed.2017.07.008.

CHARI, S. T., LEIBSON, C. L., RABE, K. G., RANSOM, J, ANDRADE, M., PETERSEN, G. M., Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. **Gastroenterology**. v. 129, n. 2, p. 504-511. aug. 2005. DOI 10.1016/j.gastro.2005.05.007.

CHEN, J.; LI, D.; KILLARY, A. M.; SEN, S.; AMOS, C. I.; EVANS, D. B.; ABBRUZZESE, J. L.; FRAZIER, M. L. Polymorphisms of p16, p27, p73, and MDM2 modulate response and survival of pancreatic cancer patients treated with preoperative chemoradiation. **Annals of Surgical Oncology**. v.16, n. 2, p. 431–439. feb. 2009. DOI 10.1245/s10434-008-0220-8.

Cui, Y. F.; ANDERSEN, D. K. Diabetes and pancreatic cancer. **Endocrine-Related Cancer**. v. 19, n. 2, p. 9-26. sep. 2012. DOI 10.1530/ERC-12-0105.

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

DAVIES K.; CONLON K. C. Neuroendocrine tumors of the pancreas. **Current Gastroenterology Reports**. v. 11, n. 2, p. 119-127. apr. 2009. DOI 10.1007/s11894-009-0019-1.

DEUTSCHE WELLE. Em quais países o consumo de maconha é legalizado?. **poder360**, 2021. Disponível em: <https://www.poder360.com.br/internacional/em-quais-paises-o-consumo-de-maconha-e-legalizado-dw>. Acesso em: 30 abr. 2022.

DUELL, E. J. Epidemiology and Potential Mechanisms of Tobacco Smoking and Heavy Alcohol Consumption in Pancreatic Cancer. **Molecular Carcinogenesis**. v. 51, n.1, p. 40–52. jan. 2012. DOI 10.1002/mc.20786.

EVERHART, J.; WRIGHT, D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. **JAMA**. v. 273, n. 20, p. 24-31. may. 1995.

FABIAN-MORALES, E.; FERNÁNDEZ-CÁCERES, C.; GUDIÑO, A.; ELGUERA, M. A. A.; ARCIGA, K. T.; ARRAZOLA, M. A. E.; GARCÍA, L. T.; MORA, Y. E. A.; OLIVARICO, D. A.; GUTIÉRREZ, R. E. C.; ORTÍZ, J. D.; HERNÁNDEZ, C. C.; MONTALVO, L. A. H.; NEGRETE, D. B. D.; REYNOSO-NOVERÓN, N. Genotoxicity of Marijuana in Mono-Users. **Frontiers in Psychiatry**. dec. 2021. DOI 10.3389/fpsyt.2021.753562.

GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet Gastroenterol Hepatol**. v. 4, n. 12, p. 934-947. dec. 2019. DOI 10.1016/S2468-1253(19)30347-4.

GRANT, T. J.; HUA, K.; SINGH, A. Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer. **Progress in Molecular Biology Translational Science**. v. 144, n. 1, p. 241-275. oct. 2016. DOI 10.1016/bs.pmbts.2016.09.008.

HAN, B.; GFROERER, J. C.; COLLIVER, J. D. Associations between duration of illicit drug use and health conditions: results from the 2005-2007 national surveys on drug use and health. **Annals of Epidemiology**. v. 20, n. 4, p. 289-297. feb. 2010. DOI 10.1016/j.annepidem.2010.01.003.

HECHT, S. S. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. **Langenbecks Archives of Surgery**. v. 391, n. 6, p. 603-613. nov. 2006. DOI 10.1007/s00423-006-0111-z.

HOFFMANN, D.; BRUNNERMAN, D. K.; GORI, G. B.; WYNDER, E. L. On the carcinogenicity of marijuana smoke. **Recent Adv Phytochemistry**. v. 9, p. 63–81. 1975.

HRUBAN, R. H.; ADSAY, N. V.; ALBORES-SAAVEDRA, J.; COMPTON, C.; GARRETT, E. S.; GOODMAN, S. N.; KERN, S. E.; KLIMSTRA, D. S.; KLÖPPEL, G.; LONGNECKER, D. S.; LÜTTGES, J.; OFFERHAUS, G. J. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. **American Journal of Surgical Pathology**. v. 25, n. 5, p. 579-586. may. 2001. DOI 10.1097/00000478-200105000-00003.

HUANG, R.; ZHANG, M.; ZHENG, Z.; WANG, K.; LIU, X.; CHEN, Q.; LUO, D. Photocatalytic Degradation of Tobacco Tar Using CsPbBr<sub>3</sub> Quantum Dots Modified Bi<sub>2</sub>WO<sub>6</sub> Composite Photocatalyst. **Nanomaterials (Basel)**. v. 11, n. 9, p. 2422. sep. 2021. DOI 10.3390/nano11092422.

HUSSAIN, A.; DULAY, P.; RIVERA, M. N.; ARAMOUNI, C.; SAXENA, V. Neoplastic Pathogenesis Associated with Cigarette Carcinogens. **Cureus**. v. 11, n. 1, p. 1–14. jan. 2019. DOI 10.7759/cureus.3955.

HUXLEY, R.; MOGHADDAM, A. A.; GONZÁLEZ, A. B.; BARZI, F.; WOODWARD M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. **British Journal of Cancer**. v. 92, n. 11, p. 2076-2083. jun. 2005. DOI 10.1038/sj.bjc.6602619.

HWANG, R. F.; GORDON, E. M.; ANDERSON, W. F.; PAREKH, D. Gene therapy for primary and metastatic pancreatic cancer with intraperitoneal retroviral vector bearing the wild-type p53 gene. **Surgery**. v. 124, n. 2, p. 143–150. aug. 1998.

HYPENESS. Missouri coração do conservador dos EUA vai legalizar maconha medicinal. **Hypeness**. 2018. Disponível em: <https://www.hypeness.com.br/2018/05/missouri-coracao-do-conservador-dos-eua-vai-legalizar-maconha-medicinal/>. Acesso em: 14 abr. 2022.

IARC. Smokeless tobacco and tobacco-specific nitrosamines. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. **LYON, FRANCE**. v. 89. 2007.

IARC. Human Cancer: Known Causes and Prevention by Organ Site IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans and Handbooks of Cancer Prevention. **monographs.iarc.who.in** 2021. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/12/OrganSitePoster.PlusHandbooks.pdf>. Acesso em: 05 mai. 2022.

INCA. Patrocínio do tabaco. **INCA**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/patrocínio>. Acesso em: 06 abr. 2022.

IODICE, S.; GANDINI, S.; MAISONNEUVE, P.; LOWENFELS, A. B. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. **Langenbecks Archives**. v. 393, n. 4, p. 535–545. jan. 2008 DOI 10.1007/s00423-007-0266-2.

JAROSZ, M.; SEKUŁA, W.; RYCHLIK, E. Influence of diet and tobacco smoking on pancreatic cancer incidence in poland in 1960-2008. **Gastroenterology Research Practice**. v. 2012. dec. 2012. DOI 10.1155/2012/682156.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas**. 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KHADKA, R.; TIAN, W.; HAO, X.; KOIRALA, R. Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review. **International Journal of Surgery**. v. 52, p. 342–346. apr. 2018. DOI 10.1016/j.ijssu.2018.02.058.

KIM, S. T.; LIM, D. H.; JANG, K. T.; LIM, T.; LEE, J.; CHOI, Y. L.; JANG, H. L.; YI, J. H.; BAEK, K. K.; PARK, S. H.; PARK, Y. S.; LIM, H. Y.; KANG, W. K.; PARK, J. O.

Impact of KRAS mutations on clinical outcomes in pancreatic cancer patients treated with first-line gemcitabine-based chemotherapy. **Molecular Cancer Therapeutics**. v. 10, n. 10, p. 1993-1999. oct. 2011. DOI 10.1158/1535-7163.MCT-11-0269.

KLEIN, A. P.; ANDRADE, M.; HRUBAN, R. H.; BONDY, M.; SCHWARTZ, A. G.; GALLINGER, S.; LYNCH, H. T.; SYNGAL, S.; RABE, K. G.; GOGGINS, M. G.; PETERSEN, G. M. Linkage analysis of chromosome 4 in families with familial pancreatic cancer. **Cancer Biology Therapy**. v. 6, n. 3, p. 320-323. mar. 2007. DOI 10.4161/cbt.6.3.3721.

KRECH, R. L.; WALSH, D. Symptoms of pancreatic cancer. **Journal Pain Symptom Management**. v. 6, n. 6, p. 360-367. aug. 1991. DOI 10.1016/0885-3924(91)90027-2.

LARSSON, S. C.; ORSINI, N.; WOLK, A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. **International Journal of Cancer**. v. 120, n. 9, p. 1993-1998. may. 2007. DOI 10.1002/ijc.22535.

LAW, R.; PARSI, M.; LOPEZ, R.; ZUCCARO, G.; STEVENS, T. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. **Pancreatology**. v. 10, n. 1, p. 54-59. mar. 2010. DOI 10.1159/000225927.

LEHRER, S.; RHEINSTEIN, P. H. Marijuana smoking and cataract. **Journal Français d'Ophthalmologie**. v. 45, n. 3, p. 267-271. mar. 2022. DOI 10.1016/j.jfo.2021.12.008.

LI, X.; XU, H.; GAO, P. ABO Blood Group and Diabetes Mellitus Influence the Risk for Pancreatic Cancer in a Population from China. **Medical Science Monitor**. v. 24, p. 9392-9398. 2018. DOI 10.12659/MSM.913769.

LINDSTROM, J.; ANAND, R.; GERZANICH, V.; PENG, X.; WANG, F.; WELLS, G. Structure and function of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. **Progress in Brain Research**. v. 109, p. 125-137. 1996. DOI 10.1016/s0079-6123(08)62094-4.

MAISONNEUVE, P.; LOWENFELS, A. B. Epidemiology of pancreatic cancer: An update. **Digestive Diseases**. v. 28, n. 5, p. 645-656. nov. 2010. DOI 10.1159/000320068.

MAISONNEUVE, P.; LOWENFELS, A. B.; MÜLLHAUPT, B.; CAVALLINI, G.; LANKISCH, P. G.; ANDERSEN, J. R.; DIMAGNO, E. P.; ANDRÉN-SANDBERG, A.; DOMELLÖF, L.; FRULLONI, L.; AMMANN, R. W. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. **Gut**. v. 54, n. 4, p. 510-514. Apr. 2005. DOI 10.1136/gut.2004.039263.

MAITRA, A.; FUKUSHIMA, N.; TAKAORI, K.; HRUBAN, R. H. Precursors to invasive pancreatic cancer. **Advances in Anatomic Pathology**. v. 12, n. 2, p. 81-91. mar. 2005. DOI 10.1097/01.pap.0000155055.14238.25.

MOIR, D.; RICKERT, W. S.; LEVASSEUR, G.; LAROSE, Y.; MAERTENS, R.; WHITE, P.; DESJARDINS, S. A comparison of mainstream and sidestream

marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. **Chemical Research in Toxicology**. v. 21, n. 2, p. 494–502. feb. 2008. DOI 10.1021/tx700275p.

MOMI, N.; KAUR, S.; PONNUSAMY, M. P.; KUMAR, S.; WITTEL, U. A.; BATRA, S. K. Interplay between smoking-induced genotoxicity and altered signaling in pancreatic carcinogenesis. **Carcinogenesis**. v. 33, n. 9, p. 1617–1628. may. 2012. DOI 10.1093/carcin/bgs186.

NIMMAKAYALA, R. K.; SESHACHARYULU, P.; LAKSHMANAN, I.; RACHAGANI, S.; CHUGH, S.; KARMAKAR, S.; RAUTH, S.; VENGOJI, R.; ATRI, P.; TALMON, G. A.; LELE, S. M.; SMITH, L. M.; THAPA, I.; BASTOLA, D.; OUELLETTE, M. M.; BATRA, S. K.; PONNUSAMY, M. P. Cigarette Smoke Induces Stem Cell Features of Pancreatic Cancer Cells via PAF1. **Gastroenterology**. v. 155, n. 3, p. 892-908. sep. 2018. DOI 10.1053/j.gastro.2018.05.041.

NITSCHKE, C.; SIMON, P.; WEISS, F. U.; FLUHR, G.; WEBER, E.; GÄRTNER, S.; BEHN, C. O.; KRAFT, M.; RINGEL, J.; AGHDASSI, A.; MAYERLE, J.; LERCH, M. M. Environmental Risk Factors for Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. **Digestive Diseases**. v. 29, n. 2, p. 235–242. jul. 2011. DOI 10.1159/000323933.

PANDOL, S. J.; RARATY, M. Pathobiology of alcoholic pancreatitis. **Pancreatology**. v. 7, n. 3, p. 105-114. jul. 2007. DOI 10.1159/000104235.

POURSHAMS, A.; SEPANLOU, S. G.; IKUTA, K. S.; BISIGNANO, C.; SAFIRI, S.; ROSHANDEL, G.; SHARIF, M.; KHATIBIAN, M.; FITZMAURICE, C.; NIXON, M. R.; ABBASI, N.; AFARIDEH, M.; AHMADIAN, E.; AKINYEMIJU, T.; ALAHDAB, F.; ALAM, T.; ALIPOUR, V.; ALLEN, C. A.; ANBER, N. H.; NAGHAVI, M. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**. v. 4, n. 12, p. 934–947. oct. 2019. DOI 10.1016/S2468-1253(19)30347-4

PERMUTH-WEY, J.; EGAN, K. M. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. **Fam Cancer**. v. 8, n. 2, p. 109-117. sep. 2009 DOI 10.1007/s10689-008-9214-8.

PROKOPCZYK, B.; HOFFMANN, D.; BOLOGNA, M.; CUNNINGHAM, A. J.; TRUSHIN, N.; AKERKAR, S.; BOYIRI, T.; AMIN, S.; DESAI, D.; COLOSIMO, S.; PITTMAN, B.; LEDER, G.; RAMADANI, M.; HENNE-BRUNS, D.; BEGER, H. G. Identification of Tobacco-Derived Compounds in Human Pancreatic Juice. **Chemical Research Toxicology**. v. 15, n. 5, p. 677–685. may. 2002. DOI 10.1021/tx0101088.

RAIMONDI S.; LOWENFELS A. B.; MORSELLI-LABATE A. M.; MAISONNEUVE P.; PEZZILLI R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; etiology, incidence, and early detection. **Best Practice Research Clinical Gastroenterol**. v. 24, n. 3, p. 349-358. jun. 2010. DOI 10.1016/j.bpg.2010.02.007.

RISCH, H. A.; LU, L.; WANG, J.; ZHANG, W.; NI, Q.; GAO, Y. T.; YU, H. ABO blood group and risk of pancreatic cancer: a study in Shanghai and meta-analysis.

**American Journal Epidemiology**. v. 177, n. 12, p. 1326-1337. jun. 2013. DOI 10.1093/aje/kws458.

RMHIDTA. **The Legalization of Marijuana in Colorado: The Impact**. Prepared by Rocky Mountain HIDTA Investigative support Center. v. 8, sep. 2021.

SALUJA, A.; MAITRA, A. Pancreatitis and Pancreatic Cancer. **Gastroenterology**. v. 156, n. 7, p. 1937–1940. apr. 2019. DOI 10.1053/j.gastro.2019.03.050.

SCHMIDT-HANSEN, M.; BERENDSE, S.; HAMILTON, W. Symptoms of Pancreatic Cancer in Primary Care. **Pancreas**. v. 45, n. 6, p. 814–818. jul. 2016. DOI 10.1097/mpa.0000000000000527.

SCHULLER, H. M.; ORLOFF, M. Tobacco-specific carcinogenic nitrosamines. Ligands for nicotinic acetylcholine receptors in human lung cancer cells. **Biochemical Pharmacology**. v. 55, n. 9, p. 1377-1384. may. 1998. DOI 10.1016/s0006-2952(97)00651-5.

SHIH, H. P.; WANG, A.; SANDER M. Pancreas organogenesis: from lineage determination to morphogenesis. **Annual Review of Cell Developmental Biology**. v. 29, p. 81-105. jul. 2013. DOI 10.1146/annurev-cellbio-101512-122405.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **CA Cancer Journal Clinicians**. v. 70, n. 1, p. 7–30. jan. 2020 DOI 10.3322/caac.21590.

SILVERMAN, D.T.; DUNN, J. A.; HOOVER, R. N.; SCHIFFMAN, M.; LILLEMOR, K. D.; SCHOENBERG, J. B.; BROWN, L. M.; GREENBERG, R. S.; HAYES, R. B.; SWANSON, G. M. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. **Journal National Cancer Institute**. v. 86, n. 20, p. 1510-1516. oct. 1994. DOI 10.1093/jnci/86.20.1510.

ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ, M.; MILNEROWICZ, H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. **Diabetes and Vascular Disease Research**. v. 14, n. 4, p. 265-276. apr. 2017. DOI 10.1177/1479164117701876.

SMITH, C. J.; LIVINGSTON, S. D.; DOOLITTLE, D. J. An international literature survey of “IARC Group I Carcinogens” reported in mainstream cigarette smoke. **Food and Chemical Toxicology**. v. 35, n. 10, p. 1107–1130. oct-nov. 1997. DOI 10.1016/s0278-6915(97)00063-x.

SMITH, C. J.; PERFETTI, T. A.; MULLENS, M. A.; RODGMAN, A.; DOOLITTLE, D. J. “IARC group 2A carcinogens” reported in cigarette mainstream smoke. **Food and Chemical Toxicology**. v. 38, n. 4, p. 371–383. apr. 2000. DOI 10.1016/s0278-6915(99)00156-8.

SMITH, C.J.; PERFETTI, T.A.; RUMPLE, M.A.; RODGMAN, A.; DOOLITTLE, D.J. “IARC group 2B carcinogens” reported in cigarette mainstream smoke. **Food and Chemical Toxicology**. v. 39, n. 2, p. 183–205. feb. 2001. DOI 10.1016/s0278-6915(00)00164-2.

SMITH, C. J.; PERFETTI, T. A.; GARG, R.; HANSCH, C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. **Food and Chemical Toxicology**. v. 41, n. 6, p. 807–817. jun. 2003. DOI 10.1016/S0278-6915(03)00021-8.

STAPLEY, S.; PETERS, T. J.; NEAL, R. D.; ROSE, P. W.; WALTER, F. M.; HAMILTON, W. The risk of pancreatic cancer in symptomatic patients in primary care: A large case-control study using electronic records. **British Journal of Cancer**. v. 106, n. 12, p. 1940–1944. jun. 2012. DOI 10.1038/bjc.2012.190

TALHOUT, R.; SCHULZ, T.; FLOREK, E.; BENTHEM, J. V.; WESTER, P.; OPPERHUIZEN, A. Hazardous Compounds in Tobacco Smoke. **International Journal of Environmental Research Public Health**. v. 8, n. 2, p. 613–628. feb. 2011. DOI 10.3390/ijerph8020613.

TASHKIN, D. P.; ROTH, M. D. Pulmonary effects of inhaled *Cannabis* smoke. **American Journal Drug Alcohol Abuse**. v. 45, n. 6, p. 596–609. jul. 2019. DOI 10.1080/00952990.2019.1627366.

THEGREENHUB. o que mudou nos 10 anos da marcha da maconha. **Thegreenhub**. 2020. Disponível em: <https://thegreenhub.com.br/o-que-mudou-nos-10-anos-da-marcha-da-maconha/>. Acesso em: 06 abr. 2022.

THEGREENHUB. mercado de *Cannabis* na américa latina 10 empresas pioneiras. **Thegreenhub**. 2021. Disponível em: <https://thegreenhub.com.br/mercado-de-Cannabis-na-america-latina-10-empresas-pioneiras/>. Acesso em: 07 abr. 2022.

TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. **Princípios de anatomia humana**. 14<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

VINCENT, A.; HERMAN, J.; SCHULICK, R.; HRUBAN, R. H.; GOGGINS, M. Pancreatic cancer. **Lancet**. v. 378, n. 9791, p. 607-620. aug. 2011 DOI 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.

VOIRIN, N.; BERTHILLER, J.; BENHAÏM-LUZON, V.; BONIOL, M.; STRAIF, K.; AYOUB, W. B.; AYED, F. B.; SASCO, A. J. Risk of lung cancer and past use of *Cannabis* in Tunisia. **Journal Thoracic Oncology**. v. 1, n. 6, p. 577-579. jul. 2006.

VRIELING, A.; BUENO-DE-MESQUITA, H. B.; BOSHUIZEN, H. C.; MICHAUD, D. S.; SEVERINSEN, M. T.; OVERVAD, K.; OLSEN, A.; TJØNNELAND, A.; CLAVEL-CHAPELON, F.; BOUTRON-ROUALT, M. C.; KAAKS, R.; ROHRMANN, S.; BOEING, H.; NÖTHLINGS, U.; TRICHOPOULOU, A.; MOUTSIOU, E.; DILIS, V.; PALLI, D.; KROGH, V.; PANICO, S.; TUMINO, R.; VINEIS, P.; VAN GILS, C. H.; PEETERS, P. H.; LUND, E.; GRAM, I. T.; RODRÍGUEZ, L.; AGUDO, A.; LARRAÑAGA, N.; SÁNCHEZ, M. J.; NAVARRO, C.; BARRICARTE, A.; MANJER, J.; LINDKVIST, B.; SUND, M.; YE, W.; BINGHAM, S.; KHAW, K. T.; RODDAM, A.; KEY, T.; BOFFETTA, P.; DUELL, E. J.; JENAB, M.; GALLO, V.; RIBOLI, E. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **International Journal of Cancer**. v. 126, n. 10, p. 2394-2403. may. 2010. DOI 10.1002/ijc.24907.

WANG, F.; HERRINGTON, M.; LARSSON, J.; PERMERT, J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. **Molecular Cancer**. v. 2, n. 4. jan. 2003. DOI 10.1186/1476-4598-2-4.

WEISSMAN, S.; TAKAKURA, K.; EIBL, G.; PANDOL, S. J.; SARUTA, M. The Diverse Involvement of Cigarette Smoking in Pancreatic Cancer Development and Prognosis. **Pancreas**. v. 49, n. 5, p. 612–620. jun. 2020 DOI 10.1097/MPA.0000000000001550.

WESSLER, I.; KIRKPATRICK, C. J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. **British Journal of Pharmacology**. v. 154, n. 8, p.1558-1571. aug. 2008. DOI 10.1038/bjp.2008.185.

WIESE, J. G.; SHLIPAK, M. Alcohol use as a prognostic factor following myocardial infarction. **JAMA**. v. 286, n. 2, p. 165-166. jul. 2001.

WITTEL, U. A.; HOPT, U. T.; BATRA, S. K. Cigarette smoke-induced pancreatic damage: experimental data. **Langenbecks Archives Surgery**. v. 393, n. 4, p. 581–588. jul. 2008. DOI 10.1007/s00423-007-0273-3.

WITTEL, U. A.; MOMI, N.; SEIFERT, G.; WIECH, T.; HOPT, U. T.; BATRA, S. K. The pathobiological impact of cigarette smoke on pancreatic cancer development (review). **International Journal of Oncology**. v. 41, n. 1, p. 5-14. jul. 2012. DOI 10.3892/ijco.2012.1414.

WU, T. C.; TASHKIN, D. P.; DJAHED, B.; ROSE, J. E. Pulmonary Hazards of Smoking Marijuana as Compared with Tobacco. **New England Journal of Medicine**. v. 318, n. 6, p. 347–351. feb. 1988. DOI 10.1056/nejm198802113180603.

YEO T. P.; LOWENFELS, A. B. Demographics and epidemiology of pancreatic cancer. **Cancer Journal**. v. 18, n. 6, p. 477-484. nov-dec. 2012. DOI 10.1097/PPO.0b013e3182756803.

YUAN, C.; MORALES-OYARVIDE, V.; BABIC, A.; CLISH, C. B.; KRAFT, P.; BAO, Y.; QIAN, Z. R.; RUBINSON, D. A.; NG, K.; GIOVANNUCCI, E. L.; OGINO, S.; STAMPFER, M. J.; GAZIANO, J. M.; SESSO, H. D.; COCHRANE, B. B.; MANSON, J. E.; FUCHS, C. S.; WOLPIN, B. M. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer Survival. **Journal Clinical Oncology**. v. 35, n. 16, p. 1822-1828. jun. 2019. DOI 10.1200/JCO.2016.71.2026.

ZHAO, Z. Y.; LIU, W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. **Technology Cancer Research Treatment**. v. 19, p. 1–13. dec. 2020. DOI 10.1177/1533033820962117.

ZHU, J.; THAKOLWIBOON, S.; LIU, X.; ZHANG, M.; LUBMAN, D. M. Overexpression of CD90 (Thy-1) in pancreatic adenocarcinoma present in the tumor microenvironment. **PLOS ONE**. v. 9, n. 12. dec. 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0115507.